

D |

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 mars 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/22119 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**A61K 31/19, 31/22, 31/235, A61P 19/02**

CHESNAY (FR). PELLETIER, Jean-Pierre [CA/CA];  
229, rue du Jura, F-7431G4 SAINT-LAMBERT (FR).  
PROVVEDINI, Diego [IT/FR]; 55, rue Jacques Kellner,  
F-BOUGIVAL 78380 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
**PCT/FR01/02876**

(74) Mandataires : L'HELGOUALCH, Jean etc.; 109, boulevard Haussmann, F-75008 PARIS (FR).

(22) Date de dépôt international :  
14 septembre 2001 (14.09.2001)

(81) États désignés (national) : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DZ,  
HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MA, MX, NO, NZ, PL, RO,  
RU, SG, SI, SK, TR, US, VN, ZA.

(25) Langue de dépôt : **français**

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, TR).

(26) Langue de publication : **français**

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications. sera republiée si des modifications sont reçues

(30) Données relatives à la priorité :  
09/663,528 15 septembre 2000 (15.09.2000) US

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**NEGMA-LERADS [FR/FR]; Immeuble Strasbourg, Avenue de l'Europe, F-78117 TOUSSUS-LE-NOBLE (FR).**

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CHARBIT, Suzy [FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRIEIL (FR). SCHUTZE, François [FR/FR]; 4, rue Baudelaire, F-78860 ST-NOM-LA-BRETECHE (FR). TACCOEN, Alain [FR/FR]; 9, Avenue de Villiers, F-78150 LE**

(54) Title: USE OF RHEIN FOR PREPARING A MEDICINE FOR PREVENTING ARTICULAR CARTILAGE DAMAGE

(54) Titre : UTILISATION D'UNE RHÉINE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR LA PRÉVENTION DE LA DÉGRADATION DU CARTILAGE ARTICULAIRE

(57) Abstract: The invention concerns the use of rhein and rhein derivatives in therapy. Rhein and rhein derivatives are used in human and veterinary therapy for preventing and/or limiting articular cartilage damage, if required in combination with an analgesic, an antipyretic, a non-steroidal anti-inflammatory agent or a COX-2 inhibitor. The invention is applicable in rheumatology therapy.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine en thérapeutique. La rhéine et des dérivés de rhéine sont utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour prévenir et/ou limiter la dégradation du cartilage articulaire, le cas échéant en combinaison avec un analgésique, un antipyrétique, un anti-inflammatoire non stéroïdien ou un inhibiteur de COX-2. Application en thérapeutique rhumatologique.

WO 02/22119 A1

**UTILISATION D'UNE RHEINE POUR LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT  
POUR LA PREVENTION DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE ARTICULAIRE.**

La présente invention concerne le traitement des affections rhumatismales, et plus particulièrement la prévention de la dégradation du cartilage articulaire, en vue du traitement de l'arthrose, par administration d'une dose efficace de rhéine ou de dérivé de rhéine, en particulier la diacerhéine, ainsi que l'utilisation de la rhéine ou d'un dérivé de rhéine pour la fabrication d'un médicament pour la prévention de la dégradation du cartilage articulaire et le traitement de l'arthrose.

Jusqu'à présent, les rhéines ont été utilisées en médecine humaine et vétérinaire comme principes actifs de médicaments, en particulier comme anti-inflammatoires pour le traitement de longue durée des arthroses. En médecine humaine, des dérivés de rhéine, notamment la diacerhéine, ont été administrés à des patients souffrant d'arthrose se manifestant par des difficultés de déplacement, des déformations et des algies. Ces effets ont pu être atténués et les patients ont pu retrouver leur mobilité. L'utilisation de médicaments anti-inflammatoires, ainsi que d'autres analgésiques et anti-pyrétiques, a permis d'atteindre l'objectif de limiter la douleur et les symptômes fonctionnels de l'arthrose, et ce type de traitement vise en particulier la réduction de la douleur, l'inflammation des articulations et les troubles fonctionnels. Par contre, les causes, les origines, le déclenchement et la progression de ces maladies ne sont pas pris en compte par ces traitements.

On sait que l'origine et la progression de l'arthrose impliquent une dégradation progressive des cartilages. Le but des inventeurs a été de trouver un moyen d'interrompre, de prévenir ou de limiter la dégradation du cartilage, et par conséquent d'influer favorablement sur l'évolution de la maladie.

Cet objet a été atteint conformément à la présente invention par la mise au point d'un procédé pour la fabrication d'un médicament pour la prévention de la perte d'interligne articulaire, et donc de la dégradation du cartilage articulaire, en vue du traitement de l'arthrose, comprenant l'administration de rhéine ou de dérivés de rhéine, en particulier la diacerhéine. Avec cette administration, il est possible, non seulement de traiter les symptômes de l'arthrose, mais aussi d'interrompre, de prévenir ou de limiter la perte d'interligne articulaire et la destruction du cartilage pour ainsi influer favorablement sur l'évolution de la maladie.

L'arthrose est une maladie se manifestant par une dégénérescence de l'articulation caractérisée par une fragmentation et une érosion du cartilage articulaire, qui devient mou, érodé et plus mince avec une altération de l'os sous-chondral, une hypertrophie de l'os, accompagnée d'excroissances d'ostéophytes marginaux et de modifications entraînant l'apparition de douleurs et de rigidité, et en définitive une perte fonctionnelle. L'arthrose affecte principalement les articulations supportant le poids du corps. Quand elle est cliniquement établie, l'arthrose est une cause importante de la morbidité et de l'incapacité, en particulier chez les personnes âgées, due à des douleurs articulaires, une rigidité matinale et une limitation de la mobilité, impliquant souvent le cou, le bas du dos, les genoux, les hanches et les articulations des doigts. L'arthrose peut se développer aussi dans les articulations qui ont subi des blessures ou des traumatismes ou qui ont été soumises de manière prolongée à des charges lourdes.

L'arthrose est la forme la plus courante de l'arthrite affectant environ 10% de la population, et près de 50% des personnes âgées de plus de 60 ans. La prévalence de l'arthrose chez les femmes de moins de 45 ans, de 45 à 60 ans, et de plus de 60 ans, est respectivement de 2%, 30% et 68%. Chez l'homme,

pour les mêmes groupes d'âges, elle est respectivement de 3%, 24,5% et 58%. Ces valeurs ne peuvent que croître à l'avenir en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de la durée de vie. Dans les pays développés, l'arthrose est la principale cause des prothèses de hanche et de genou, et n'est dépassée, comme maladie invalidante, que par les affections cardiaques. L'arthrose est donc un problème majeur de santé publique.

Bien que les causes de l'arthrose ne soient pas clairement identifiées, on suppose que le déclenchement et la progression de la maladie impliquent des facteurs mécaniques et des médiateurs biologiques qui ont pour conséquence une dégradation progressive de la matrice cartilagineuse s'accompagnant d'ostéophytose, de sclérose de l'os sous-chondral et d'altération du tissu synovial à des degrés divers. L'arthrose affecte tous les composants de l'articulation, y compris l'os, les muscles, les tendons, la capsule fibreuse, la membrane synoviale et le cartilage articulaire. On suppose que la dégradation du cartilage provient d'un déséquilibre entre des processus catabolique et anabolique contrôlés par les chondrocytes. Les chondrocytes, de même que les synoviocytes, maintiennent l'homéostasie du cartilage et sont activés pour augmenter la dégradation de la matrice cartilagineuse par des cytokines inflammatoires comme l'Interleukine-1 (IL-1) et le "tumor necrosis factor  $\alpha$ " (TNF $\alpha$ , facteur  $\alpha$  de nécrose tumorale) qui proviennent de cellules mononucléaires et de macrophages, ainsi que d'autres types de cellules et induisent l'expression de nombreux gènes pour favoriser la synthèse de diverses protéines qui contribuent à l'inflammation. Aussi, les chondrocytes des patients arthrosiques présentent un nombre plus important de récepteurs IL-1 que les cellules d'individus sains.

Le but principal du traitement de l'arthrose a toujours été de limiter la douleur et les symptômes fonctionnels de la

maladie par un traitement médical, une physiothérapie et une éducation du patient.

L'arthrose a été traitée au moyen de médicaments anti-inflammatoires du type corticostéroïdes, par exemple l'hydrocortisone et la bétaméthasone, qui agissent par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Le traitement pharmacologique habituel de l'arthrose est fondé principalement sur l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques tels que l'ibuprofène et le diclofénac, de nouveaux AINS tels que des inhibiteurs de cyclo-oxygénase-2, des analgésiques tels que l'acétaminophen, et d'autres substances appartenant à des classes distinctes de médicaments, tels que la diacerhéine.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus récents disponibles aujourd'hui ont pour effet d'inhiber à la fois l'action de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1, enzyme constitutive) et celle de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2, induite dans l'établissement de l'inflammation), et par conséquent d'inhiber la synthèse des prostaglandines et du thromboxane. L'inhibition de la COX-2 est supposée à la base, au moins en partie, de l'action antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire des AINS, mais l'inhibition simultanée de la COX-1 produit des effets secondaires indésirables, en particulier des effets conduisant à des ulcères gastriques, qui résultent d'une moindre formation de prostaglandines. Les AINS comprennent l'aspirine qui acétyle la cyclo-oxygénase de manière irréversible, et plusieurs autres classes d'acides organiques, notamment des dérivés d'acide propionique tels que l'ibuprofène et le naproxène, des dérivés d'acide acétique tels que l'indométhacine et d'autres produits similaires, des acides énoliques tels que le piroxicam, qui tous entrent en compétition avec l'acide arachidonique sur le site actif de la cyclo-oxygénase. L'acétaminophen présente une activité anti-inflammatoire très faible mais est efficace comme médicament antipyrétique et analgésique, et évite certains effets

secondaires des AINS tels que des lésions du tractus gastro-intestinal et un blocage de l'agrégation plaquettaire.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les autres médicaments analgésiques et antipyrétiques se répartissent entre les catégories ci-après, conformément à une classification fondée sur la structure chimique.

Les dérivés d'acide salicylique (aspirine, salicylate de sodium, trisalicylate de magnésium et choline, salsalate, diflunisal, acide acétylsalicylique, sulfasalazine, olsalazine), les dérivés de para-aminophénol (acétaminophen), les dérivés d'indole et d'acide indène acétique (indométhacine, sulindac, etodolac), les acides hétéro-arylacétiques (tolmetine, diclofenac, ketorolac), les acides arylpropioniques (ibuprofène, naproxène, flurbiprofène, ketoprofène, féno-profène, oxaprozine), les acides anthraniliques ou fenamates (acide méfénamique, acide méclofénamique), les acides énoliques tels que les oxicams (piroxicam, tenoxicam) et les pyrazolidinethiones (phénylbutazone, oxyphenthatrazone), et les alcanones (nabumétone).

Outre qu'ils partagent plusieurs activités thérapeutiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) partagent aussi certains effets secondaires indésirables indiqués ci-après. L'effet le plus commun est une tendance à induire une ulcération gastrique ou intestinale et des saignements qui peuvent s'accompagner d'une anémie provenant de la perte de sang. Des patients qui utilisent des AINS de manière chronique présentent un risque relatif trois fois plus élevé d'incident gastro-intestinal sévère par comparaison avec ceux qui ne les utilisent pas. La tendance à provoquer de telles ulcérations et saignements varie fortement d'un AINS à l'autre. Les dommages gastriques provoqués par ces agents peuvent résulter de deux mécanismes distincts. Bien qu'une irritation locale résultant d'une administration des médicaments par voie orale favorise un retour d'acide dans la muqueuse gastrique et induise une dégradation du tissu,

l'administration parentérale provoque aussi des dommages et des saignements, corrélés à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, en particulier PGI<sub>2</sub> et PGE<sub>2</sub> qui agissent comme agents cytoprotecteurs dans la muqueuse gastrique. Ces eicosanoides inhibent la sécrétion d'acide par l'estomac, améliorent le flux sanguin mucosal et favorisent la sécrétion d'un mucus cytoprotecteur dans l'intestin ; l'inhibition de leur synthèse rend donc l'estomac plus sensible à des actions indésirables. Tous les AINS, à l'exception des dérivés du p-aminophénol, ont tendance à provoquer des effets secondaires gastro-intestinaux allant de la dyspepsie modérée et des brûlures d'estomac à l'ulcération de l'estomac ou du duodénum, avec parfois un effet fatal.

Comme indiqué ci-dessus, les effets secondaires partagés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), rappelés notamment par Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (9ème édition, McGraw Hill), sont l'ulcération et l'intolérance gastro-intestinale (des effets secondaires moindres sont observés cependant avec les salicylates et les p-aminophénols), le blocage de l'agrégation plaquettaire (inhibition de la synthèse du thromboxane), l'inhibition de la motilité utérine (prolongation de la gestation), l'inhibition des fonctions rénales dépendantes des prostaglandines (qui est particulièrement importante chez les patients présentant un flux sanguin rénal diminué ; la rétention de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et de l'eau (oedème) peut réduire l'efficacité des régimes anti-hypertenseurs), et les réactions d'hypersensibilité (résultant davantage de l'aspirine que des autres salicylates non acétylés).

Les dernières recherches dans le domaine du traitement de l'arthrose se sont focalisées sur la mise au point d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) plus sûrs, s'appuyant sur une meilleure compréhension de leur mécanisme d'action et la pathogénèse de l'inflammation. La découverte de l'existence d'au moins deux isoformes de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) a

ouvert de nouvelles perspectives vers la mise au point de médicaments potentiellement plus spécifiques et plus sûrs.

Aussi, une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de cyclo-oxygénase-2 (COX-2) a-t-elle été développée pour le traitement symptomatique de l'arthrose et d'autres maladies inflammatoires. Les inhibiteurs de COX-2, tels que le celecoxib et le rofecoxib, ont montré une efficacité comparable à celle des AINS avec moins d'effets secondaires sur le tractus gastro-intestinal supérieur.

Des travaux récents ont été menés sur l'utilisation de la diacerhéine dans le traitement de l'arthrose. Ce composé est connu pour son activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique modérée, même dans l'arthrose, ainsi que sa bonne sécurité d'emploi. Des procédés de préparation ont été mis au point pour obtenir avec un bon rendement de la diacerhéine de pureté compatible avec l'utilisation dans le domaine pharmaceutique, présentant une faible teneur en aloémodine et autres impuretés indésirables. On a pu constater qu'une diacerhéine préparée dans de telles conditions, sous forme pharmaceutique, peut exercer une activité permettant son application dans le traitement d'états inflammatoires pouvant affecter les articulations.

Le mécanisme d'action de la diacerhéine diffère de celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des cortico-stéroïdes. La diacerhéine, et plus particulièrement son métabolite actif, la rhéine, est un inhibiteur d'IL-1. En effet, des études *in vitro* et sur le modèle animal de l'arthrose ont montré que la diacerhéine et la rhéine inhibent l'IL-1 et d'autres cytokines (IL-6 et TNF). Ces effets expliquent, au moins en partie, l'action favorable de la diacerhéine dans le traitement des symptômes de l'arthrose.

De plus, ni la diacerhéine ni la rhéine n'inhibe la biosynthèse des prostaglandines ; en effet, aucun effet inhibiteur n'a été constaté sur l'obtention de la phospholipase, la cyclo-oxygénase ou la lipo-oxygénase. Cette

caractéristique semble expliquer l'excellente tolérance gastrique de la diacerhéine administrée par voie orale.

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) mentionnés ci-dessus et utilisés aujourd'hui pour le traitement des symptômes de l'arthrose ne traitent en réalité la maladie que de manière superficielle, c'est-à-dire la douleur et les troubles fonctionnels.

L'objet de la présente invention est de permettre un nouveau traitement qui agit non seulement sur les symptômes de l'arthrose et apporte au patient un soulagement à court terme, mais aussi sur les pathologies sous-jacentes et permet alors d'apporter au patient un soulagement à long terme. Dans le domaine de la rhumatologie, et en particulier dans celui de l'arthrose, il est souhaitable de pouvoir disposer d'un médicament qui puisse avoir un effet de "modification structurelle", c'est-à-dire un effet capable d'éviter la dégradation du cartilage. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques qui ont été testés sur des modèles d'animaux pour un éventuel effet de ce type n'ont pas fait apparaître de résultat significatif sur la dégradation du cartilage. On n'a pas observé non plus d'effet correspondant au cours d'essais cliniques chez l'homme. Ainsi, aucun médicament connu n'a d'effet de "modification structurelle" capable d'éviter la dégradation du cartilage.

A la suite des résultats favorables obtenus avec la diacerhéine en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique sans effet secondaire gastrique, les recherches de la demanderesse se sont portées sur la possibilité d'un effet de "modification structurelle" de la diacerhéine chez les patients souffrant d'arthrose, et plus particulièrement sur les effets de la diacerhéine sur la dégradation du cartilage.

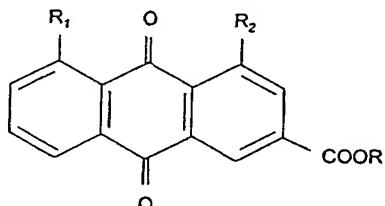
Les travaux entrepris ont montré de manière étonnante que la diacerhéine exerce un effet significatif sur la perte d'interligne articulaire, et donc sur la dégradation du cartilage, et qu'il pouvait alors être utile d'administrer de

la diacerhéine à des patients souffrant de cette maladie progressive des articulations, pour éviter la dégradation du cartilage.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation de la diacerhéine, et plus généralement de la rhéine et des dérivés de rhéine, en thérapeutique humaine et vétérinaire pour le traitement la dégradation du cartilage articulaire, en vue du traitement de l'arthrose en prévenant et/ou limitant la dégradation du cartilage articulaire.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation de la rhéine et des dérivés de rhéine, en particulier la diacerhéine, pour la fabrication d'un médicament pour prévenir et/ou limiter la dégradation du cartilage articulaire, et ainsi traiter l'arthrose.

La rhéine et ses dérivés utilisables dans l'invention, notamment la diacerhéine, peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle, par exemple un groupe méthyle, éthyle ou propyle, ou un atome de métal alcalin ou alcalino-terreux, par exemple un atome de sodium, de potassium ou de calcium, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe hydroxy ou un groupe acyloxy de formule R'-COO- dans laquelle R' est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, R représente de préférence un atome d'hydrogène, et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent de préférence un groupe hydroxy ou acétoxy. La formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R est un atome d'hydrogène et R<sub>1</sub>

et  $R_2$  sont un groupe acétoxy  $-COOCH_3$  est celle de la diacerhéine.

Les effets des dérivés de rhéine, et plus particulièrement de la diacerhéine, sur la perte d'interligne articulaire et la dégradation du cartilage articulaire, et leur utilité pour le traitement efficace de l'arthrose ont été vérifiés par des techniques radiographiques précises dans le cadre d'une étude menée pendant 3 ans, en double insu contre placebo, sur 507 patients souffrant d'arthrose de la hanche. Les résultats inattendus de l'étude ont montré que la diacerhéine présente un effet favorable de "modification structurelle" utile pour le traitement de l'arthrose, mis en évidence par radiographie, qui est la mesure reconnue et validée dans le domaine médical de la progression de la maladie, révélant une diminution de la perte d'interligne articulaire et une moindre dégradation du cartilage.

Les résultats de l'étude confirment un effet de "modification structurelle" statistiquement significatif résultant de l'administration de diacerhéine à des patients souffrant d'arthrose.

Rien ne permettait de prévoir de tels résultats et que la diacerhéine pouvait posséder une activité de prévention, limitation et interruption de la dégradation du cartilage, et par conséquent une capacité de traitement de l'évolution de la maladie et pas seulement de ses symptômes.

Les résultats obtenus montrent aussi que la diacerhéine, en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou des analgésiques, peut constituer un médicament de première importance pour le traitement de l'arthrose.

De plus, on sait qu'un AINS et/ou un inhibiteur de COX-2 possède un effet anti-inflammatoire rapide mais est généralement inefficace, voire néfaste, pour le traitement de la progression de l'arthrose. Au contraire, de manière surprenante, l'association de la rhéine ou de la diacerhéine avec un AINS ou un inhibiteur de COX-2 est potentiellement

plus efficace et procure de meilleurs effets cliniques que chacun des traitements appliqués séparément. Les effets synergiques potentiels de cette association peuvent paraître surprenants car la diacerhéine ne manifeste ses effets que trois ou quatre semaines après son administration, tandis que les AINS agissent rapidement mais n'ont pas d'effet sur la dégradation du cartilage articulaire.

La diacerhéine et la rhéine peuvent être préparées par les méthodes connues de la technique, et par exemple à partir de produits d'extraction d'aloës ou de feuille de séné, tels que des sennosides, ou par acétylation de barbaloïne suivie d'une oxydation par l'oxyde de chrome. On peut aussi utiliser les procédés de synthèse décrits dans les brevets EP 801639 et EP 909268. Ces procédés consistent, par exemple, à effectuer une réaction de Diels-Alder sur une naphtoquinone telle que la juglone au moyen d'un diène acyclique pour obtenir une tétrahydroanthraquinone qui peut être aisément transformée en rhéine et diacerhéine après déprotection oxydante.

La diacerhéine obtenue par ces procédés peut être purifiée si nécessaire pour parvenir à un produit répondant parfaitement aux normes pharmaceutiques et offrant toutes les garanties voulues. Par exemple, on peut utiliser le procédé de purification décrit dans le brevet EP 754173, suivant lequel on prépare un sel soluble de diacerhéine par action de triéthylamine et d'acétate de potassium, puis on effectue une hydrolyse en milieu faiblement acide.

La diacerhéine et la rhéine possèdent une faible solubilité dans l'eau et dans les alcools, et sont donc de préférence administrées par voie orale. Les formes d'administration par voie orale usuelles dans le domaine pharmaceutiques peuvent convenir, et par exemple, on peut administrer le médicament sous forme de comprimés, de gélules ou de capsules molles de gélatine.

Une forme d'administration particulièrement préférée est celle décrite dans le brevet EP 862423 décrivant des capsules

ou gélules où la diacerhéine est mélangée à une huile liquide et un surfactif non ionique, permettant d'obtenir une bonne biodisponibilité. Une autre forme utilisable dans l'invention, décrite dans le brevet US 6124358, est préparée par comicro-nisation de la rhéine ou de la diacerhéine avec un lauryl sulfate, par exemple le lauryl sulfate de sodium.

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient, mais elle est généralement comprise entre 25 mg et 500 mg par jour, de préférence entre 50 mg et 100 mg par jour. Elle est relativement indépendante du poids du patient, chez l'adulte. Les doses unitaires, pour administration par voie orale, sont généralement comprises entre 25 mg et 50 mg.

Les études effectuées pour mettre en évidence l'effet de "modification structurelle" de la rhéine et de la diacerhéine sur le cartilage articulaire ont confirmé qu'elles limitent et préviennent efficacement la dégradation du cartilage chez les patients souffrant d'arthrose.

Au cours de l'étude, menée en double insu contre placebo pendant trois ans, 507 patients souffrant d'arthrose de la hanche modérée ou sévère, ont reçu soit de la diacerhéine (50 mg deux fois par jour) soit un placebo identique. Le première critère d'appréciation, par observation radiologique, était la réduction de l'interligne articulaire d'au moins 0,5 mm en cours d'étude, traduisant la progression de la perte du cartilage articulaire. L'évolution de la diminution de l'interligne articulaire, exprimée en mm par an, a aussi été mesurée chez les patients qui ont suivi le traitement jusqu'à son terme.

Au total 482 patients ont été suivis, au moins deux radiographies ayant été effectuées sur chacun d'eux. Ces patients ont été répartis en deux groupes de 281 ayant sensiblement les mêmes caractéristiques de base. Un placebo a été administré aux patients de l'un des groupes tandis que ceux de l'autre groupe ont reçu de la diacerhéine. Dans le

groupe placebo, 62,7% des patients ont montré, par radiographie, une progression de la maladie sur la période étudiée, tandis que ce pourcentage est ramené à 53,9% dans le groupe ayant reçu de la diacerhéine. Le traitement a été suivi pendant la totalité des trois ans par 269 patients, dont 55,1% dans le groupe placebo et 41,2% dans le groupe diacerhéine ont montré une progression de leur état vérifié par radiologie. Chez ces 269 patients, le taux annuel de réduction de l'interligne articulaire était significativement plus faible chez ceux recevant de la diacerhéine que chez ceux recevant le placebo (0,18 mm/an et 0,23 mm/an respectivement).

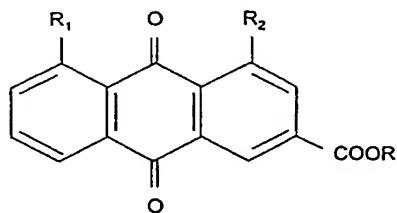
On constate ainsi que le traitement par la diacerhéine provoque un effet de "modification structurelle" significatif sur une période de trois ans, par comparaison avec l'effet placebo.

Etant donné que la diacerhéine et la rhéine présentent un effet inhibiteur d'IL-1 et d'autres cytokines du système immunitaire, leur utilisation peut être envisagée dans le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes, y compris l'insuffisance cardiaque chronique, le psoriasis arthritique, la granulomatose de Wegener, l'endométriose, les métastases osseuses et l'ostéoporose.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour prévenir et/ou limiter la dégradation du cartilage articulaire.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la rhéine et le dérivé de rhéine sont représentés par la formule générale (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle, ou un atome de métal alcalin ou alcalino-terreux, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe hydroxy ou un groupe acyloxy de formule R'-COO- dans laquelle R' est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone.

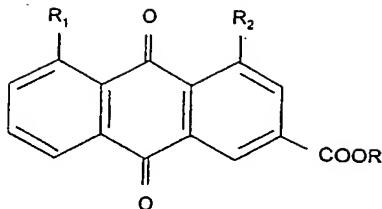
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le dérivé est la rhéine ou la diacerhéine.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé de rhéine est administré à raison de 25 à 500 mg par jour.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé de rhéine est sous forme administrable par voie orale.

6. Utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine pour la fabrication d'un médicament pour la prévention et/ou la limitation de la dégradation du cartilage articulaire.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la rhéine et le dérivé de rhéine sont représentés par la formule générale (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle, ou un atome de métal alcalin ou alcalino-terreux, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe hydroxy ou un groupe acyloxy de formule R'-COO- dans laquelle R' est un groupe alkyle de 1 à 4 atomes de carbone.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le dérivé est la rhéine ou la diacerhéine.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que le dérivé de rhéine est administré à raison de 25 à 500 mg par jour.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisée en ce que le dérivé de rhéine est sous forme administrable par voie orale.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que la dose unitaire est comprises entre 25 mg et 50 mg.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 11, caractérisée en ce que le dérivé de rhéine est associé à un analgésique, un antipyrétique, un anti-inflammatoire non stéroïdien ou un inhibiteur de COX-2.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 01/02876A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/19 A61K31/22 A61K31/235 A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SPENCER, CAROLINE M. ET AL: "Diacerein" DRUGS (1997), 53(1), 98-106 , XP001056068 the whole document ----	1-12
X	SETNIKAR, I.: "Antireactive properties of "chondroprotective" drugs" INT. J. TISSUE REACT. (1992), 14(5), 253-61 , XP001056031 page 255; table X ----	1-12 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 February 2002

Date of mailing of the international search report

25/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 01/02876

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °		Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X		CARNEY, S. L. ET AL: "An in vivo investigation of the effect of anthraquinones on the turnover of aggrecans in spontaneous osteoarthritis in the guinea pig" INFLAMMATION RES. (1995), 44(4), 182-6 , XP001055899 page 185; table 1 ____	1-12
X		EP 0 698 594 A (LILLY INDUSTRIES LTD) 28 February 1996 (1996-02-28) page 2, line 57 -page 3, line 17 ____	1,2,4-7, 9-12
X		WO 92 10464 A (GENTILI IST SPA) 25 June 1992 (1992-06-25) page 2, line 19 - line 24 ____	1,2,4-7, 9-12
X		WO 97 00675 A (ROSINI SERGIO ;ALOISI RUGGERO (IT); BENETTI DINO (IT); GENTILI IST) 9 January 1997 (1997-01-09) page 4, line 10 -page 5, line 14 ____	1,2,4-7, 9-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 01/02876

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0698594	A 28-02-1996	CA EP JP US US	2156700 A1 0698594 A1 8193050 A 5668172 A 5792797 A	25-02-1996 28-02-1996 30-07-1996 16-09-1997 11-08-1998
WO 9210464	A 25-06-1992	IT AT AU AU CA DE DE DK WO EP ES JP MX PT US	1244886 B 120180 T 657290 B2 9015791 A 2098112 A1 69108408 D1 69108408 T2 561846 T3 9210464 A1 0561846 A1 2069915 T3 6503078 T 9102518 A1 99737 A 5362750 A	13-09-1994 15-04-1995 09-03-1995 08-07-1992 12-06-1992 27-04-1995 27-07-1995 21-08-1995 25-06-1992 29-09-1993 16-05-1995 07-04-1994 01-06-1992 30-11-1992 08-11-1994
WO 9700675	A 09-01-1997	IT AU CA CZ WO EP SK	MI951357 A1 6303996 A 2225277 A1 9704193 A3 9700675 A1 0833626 A1 176097 A3	23-12-1996 22-01-1997 09-01-1997 15-07-1998 09-01-1997 08-04-1998 03-06-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 01/02876

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/19 A61K31/22 A61K31/235 A61P19/02

Selon la classification Internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SPENCER, CAROLINE M. ET AL: "Diacerein" DRUGS (1997), 53(1), 98-106 , XP001056068 1e document en entier	1-12
X	SETNIKAR, I.: "Antireactive properties of "chondroprotective" drugs" INT. J. TISSUE REACT. (1992), 14(5), 253-61 , XP001056031 page 255; tableau X	1-12

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  18 février 2002	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  25/02/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  Steendijk, M

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de Internationale No  
PCT/FR 01/02876

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CARNEY, S. L. ET AL: "An in vivo investigation of the effect of anthraquinones on the turnover of aggrecans in spontaneous osteoarthritis in the guinea pig" INFLAMMATION RES. (1995), 44(4), 182-6 , XP001055899 page 185; tableau 1 ---	1-12
X	EP 0 698 594 A (LILLY INDUSTRIES LTD) 28 février 1996 (1996-02-28) page 2, ligne 57 -page 3, ligne 17 ---	1, 2, 4-7, 9-12
X	WO 92 10464 A (GENTILINI IST SPA) 25 juin 1992 (1992-06-25) page 2, ligne 19 - ligne 24 ---	1, 2, 4-7, 9-12
X	WO 97 00675 A (ROSINI SERGIO ; ALOISI RUGGERO (IT); BENETTI DINO (IT); GENTILINI IST) 9 janvier 1997 (1997-01-09) page 4, ligne 10 -page 5, ligne 14 ---	1, 2, 4-7, 9-12

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**  
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

DI de Internationale No  
PCT/FR 01/02876

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0698594	A	28-02-1996	CA	2156700 A1	25-02-1996
			EP	0698594 A1	28-02-1996
			JP	8193050 A	30-07-1996
			US	5668172 A	16-09-1997
			US	5792797 A	11-08-1998
WO 9210464	A	25-06-1992	IT	1244886 B	13-09-1994
			AT	120180 T	15-04-1995
			AU	657290 B2	09-03-1995
			AU	9015791 A	08-07-1992
			CA	2098112 A1	12-06-1992
			DE	69108408 D1	27-04-1995
			DE	69108408 T2	27-07-1995
			DK	561846 T3	21-08-1995
			WO	9210464 A1	25-06-1992
			EP	0561846 A1	29-09-1993
			ES	2069915 T3	16-05-1995
			JP	6503078 T	07-04-1994
			MX	9102518 A1	01-06-1992
			PT	99737 A	30-11-1992
			US	5362750 A	08-11-1994
WO 9700675	A	09-01-1997	IT	MI951357 A1	23-12-1996
			AU	6303996 A	22-01-1997
			CA	2225277 A1	09-01-1997
			CZ	9704193 A3	15-07-1998
			WO	9700675 A1	09-01-1997
			EP	0833626 A1	08-04-1998
			SK	176097 A3	03-06-1998